



Università di Pisa

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e
Chirurgia

Nuovi materiali nella chirurgia traumatologica delle
fratture del femore prossimale: studio retrospettivo e
revisione della letteratura

Relatore:
Chiar.mo Prof. Michele Lisanti

Candidato:
Stefano Lucchini

A. A. 2014-2015

INDICE	Pag. 2
INTRODUZIONE	Pag. 3
CAPITOLO 1: Storia del trattamento delle fratture	Pag. 4
CAPITOLO 2: Fratture ossee	Pag. 11
• 2.1 Generalità	Pag. 11
• 2.2 Classificazione	Pag. 12
• 2.3 Guarigione dell'osso	Pag. 16
CAPITOLO 3: Biomateriali in Ortopedia	Pag. 24
• 3.1 Generalità	Pag. 24
• 3.2 Materiali di prima generazione	Pag. 27
• 3.3 Materiali di seconda generazione	Pag. 36
• 3.4 Materiali di terza generazione	Pag. 41
CAPITOLO 4: Fratture del femore prossimale	Pag. 44
• 4.1 Epidemiologia	Pag. 44
• 4.2 Generalità	Pag. 46
• 4.3 Trattamento	Pag. 49
CAPITOLO 5: Materiali e Metodi	Pag. 53
CAPITOLO 6: Risultati	Pag. 54
CAPITOLO 7: Conclusioni	Pag. 60
BIBLIOGRAFIA	Pag. 62

INTRODUZIONE

Le fratture ossee dell'epifisi prossimale del femore hanno alti costi socio-economici che, uniti alla mortalità che caratterizza questa patologia, ed all'aumento dell'età media della popolazione, fanno sì che queste rappresentino un grave problema gestionale in ambito Ortopedico-Traumatologico.

Negli ultimi anni la ricerca nel campo dei biomateriali si è sviluppata oltremodo, ampliando non poco le possibilità di trattamento e fornendo impianti (mezzi di sintesi e protesi) realizzati con materiali dalle proprietà modificate e migliorate rispetto a quelli utilizzati in precedenza.

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare come l'utilizzo dei nuovi materiali possa essere applicato nell'ambito di questo specifico tipo di fratture e di studiarne i risvolti clinici riscontrati nei pazienti trattati.

In questa tesi verrà dunque presentata l'esperienza del reparto di Ortopedia e Traumatologia 1° Universitaria dal 1 gennaio 2013 al 31 dicembre 2014.

CAPITOLO 1: Storia del trattamento delle fratture

Gli esseri umani non sono mai stati immuni dagli infortuni, e senza dubbio la pratica di “riparazione dell’osso” non era familiare ai nostri antenati più primitivi[1].

I primi esempi di gestione delle fratture negli esseri umani sono stati scoperti a Naga-ed-Der (circa 100 miglia a nord di Luxor, in Egitto) dal professor G. Elliott Smith, durante la spedizione egiziana ‘Hearst’ della University of California nel 1903[2].

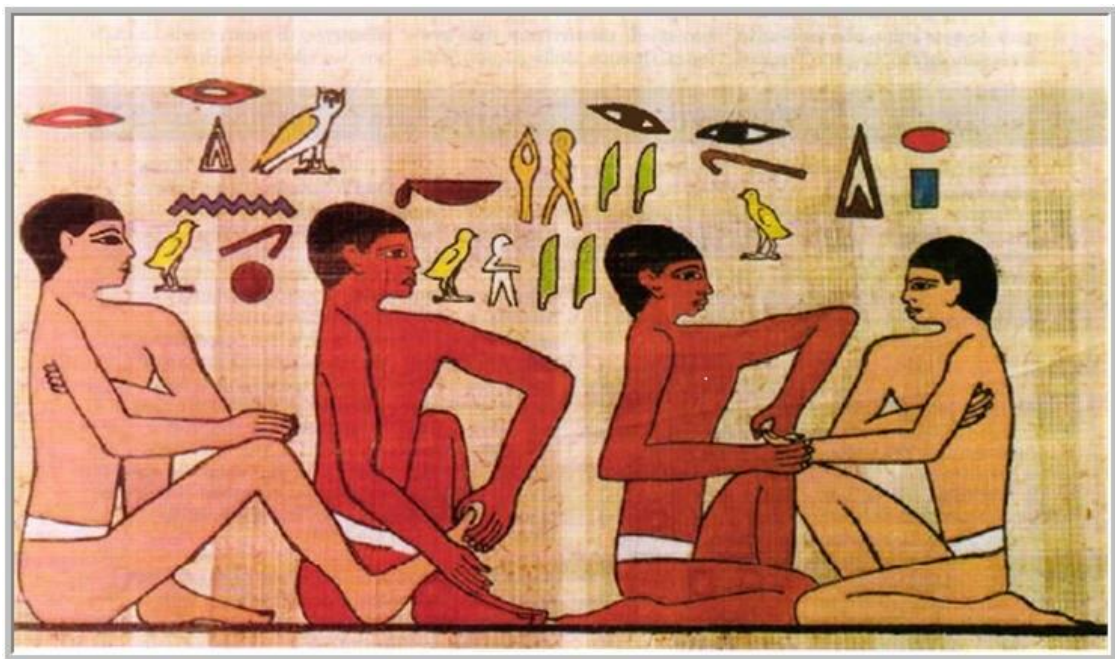


Figura 1. *Il trattamento delle fratture al tempo degli egiziani.*

Due esemplari di esseri umani sono stati trovati con le estremità steccate.

Una era un'adolescente con una frattura mediodiafisaria scomposta e pluriframmentaria del femore, steccata con quattro tavole di legno longitudinali, ciascuna avvolta in bende di lino.

Il secondo presentava una frattura esposta dell'avambraccio ed era stato trattato con stecche simili. Gli egiziani erano noti per essere abili nella gestione delle fratture, tant'è che sono stati ritrovati molti esemplari con fratture giunte a guarigione.

La maggior parte delle fratture femorali risultava guarita con accorciamento e deformità dell'arto, ma sono state scoperte una serie di fratture dell'avambraccio che invece erano andate incontro a corretta guarigione.

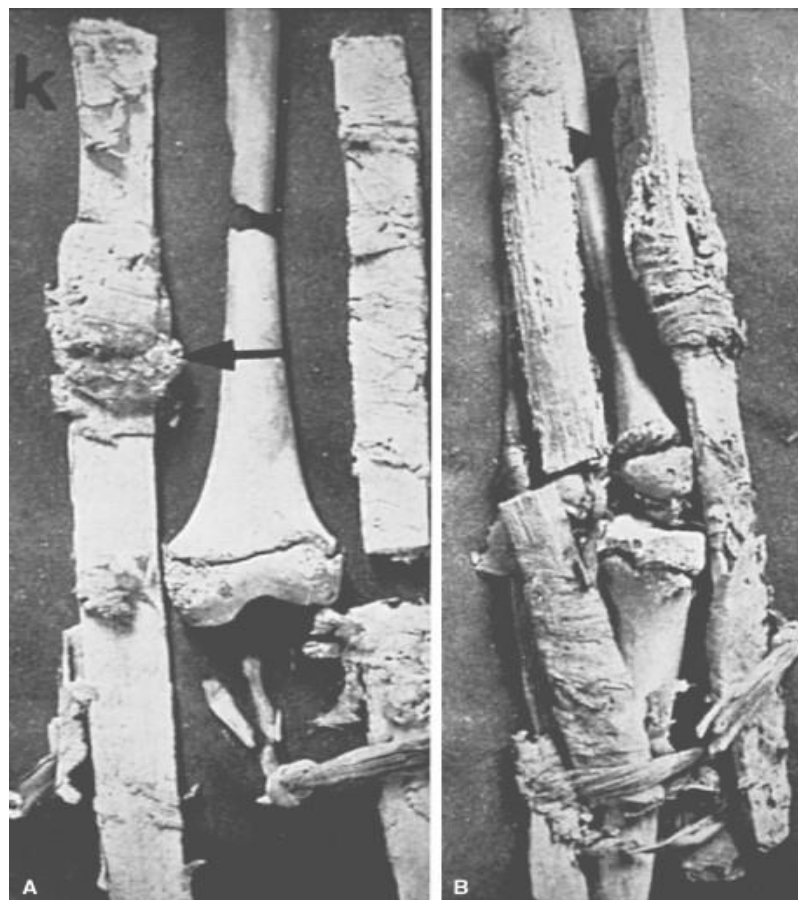


Figura 2. *Reperti di ossa in via di guarigione* [1].

Le tecniche di immobilizzazione hanno subito una grande evoluzione nei secoli, ma la vera grande novità è stata l'introduzione delle tecniche di fissazione interna delle fratture.

Si ritiene generalmente che la prima tecnica di fissazione interna sia stata quella di legatura o sutura con fili di ottone e, secondo Malgaigne, la prima menzione di tale tecnica risale ai primi anni del 1770. a. m. ad opera di Icart, chirurgo dell'Hôtel Dieu at Castres, il quale affermava a sua volta di aver visto utilizzare la medesima tecnica, con successo, da Lapujode e Sicre, chirurghi di Tolosa.

L'utilizzo di viti nella sintesi di fratture, risale probabilmente intorno alla fine del 1840. Certamente nel 1850, i chirurghi francesi Cucuel e Rigaud descrissero due casi in cui erano state utilizzate delle viti per trattare delle fratture[3].

Nel primo caso, un uomo di 64 anni aveva subito una frattura della parte superiore dello sterno ed era stata inserita una vite per applicare trazione al frammento, che risultava così stabilizzato in una posizione migliore. Il secondo caso riguardava una frattura scomposta dell'olecrano, ridotta e stabilizzata con due viti da Rigaud, lasciando successivamente il braccio completamente libero da qualunque dispositivo di immobilizzazione, ottenendo una guarigione soddisfacente della frattura.

Rigaud descrisse una procedura simile anche per la rotula.

Nel suo trattato, straordinariamente dettagliato e completo, sulla stabilizzazione diretta dei frammenti ossei, Bérenger Féraud non fa menzione di fissaggio con viti interframmentarie, tecnica che è stata probabilmente praticata per la prima volta da Lambotte.

Lambotte è generalmente considerato il padre della moderna fissazione interna, e nella sua prefazione ad uno scritto che commemorava le opere di Lambotte, il Dr. Elst discusse brevemente i primi tentativi di stabilizzazione chirurgica delle ossa nel 19 ° secolo, aggiungendo: "Così, alla fine

del secolo scorso, l'idea galleggiava tra i chirurghi. Come sempre nel campo del progresso scientifico, arriva l'uomo giusto al posto giusto, una mente geniale che raccoglie le voci sparse qua e là, le scioglie in un blocco solido e fonde tutto insieme. Così ha fatto Albin Lambotte in Belgio, un pioniere dell'osteosintesi"[4].

Il primo racconto, invece, sull'utilizzo di "placche per fissaggio delle ossa" risale probabilmente al trattato del 1886 di Hansmann, di Amburgo, dal titolo: "Un nuovo metodo di fissazione dei frammenti di fratture complicate"[5], che illustrava una placca malleabile, applicata all'osso ed estesa oltre i margini del focolaio di frattura, con le estremità ripiegate, in modo da sporgere attraverso la pelle. La placca veniva poi collegata ad ogni frammento da una o più viti speciali, che si proiettavano attraverso la pelle per facilitarne la rimozione, che avveniva circa 4-8 settimane dopo l'inserimento.

Ne viene descritto l'utilizzo in 15 fratture fresche, 4 pseudoartrosi ed 1 ricostruzione dell'omero dopo la rimozione di un encondroma.

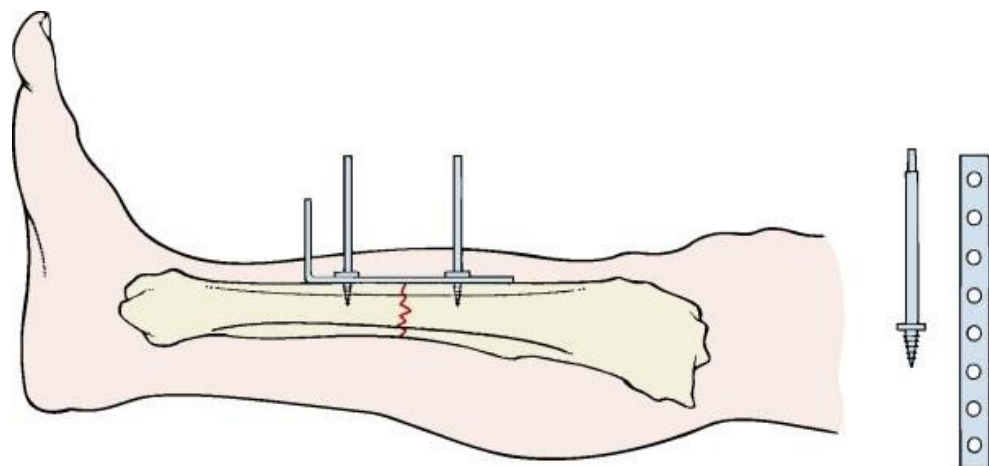


Figura 3. *Placca per la fissazione ossea di Hansmann* [1].

La maggior parte delle viti utilizzate nelle procedure di sintesi interna con placca in questo periodo erano vicini derivati della vite in legno tradizionale con filettatura conica, anche se, i disegni successivi, sia di Lambotte che di Lane, chirurgo inglese suo contemporaneo, erano di viti con fili paralleli, probabilmente realizzate ispirandosi ad un lavoro pubblicato da Sherman nel 1926, in cui il chirurgo riportava il progetto di una propria serie di placche e viti, richiamando l'attenzione sul potere di tenuta maggiore delle viti autofilettanti, rispetto alle altre descritte in precedenza.

Egli introdusse anche l'utilizzo del vanadio, resistente alla corrosione, ed il concetto di riabilitazione funzionale precoce[6].

La fissazione endomidollare è stata molto dibattuta sin dalla fine del 1890, ma è solo con Lambrinudi, nel 1940, che venne mostrato l'utilizzo di fili robusti e barre solide sottili nelle cavità intramidollari delle ossa lunghe[7].

Questa tecnica è stata ulteriormente sviluppata negli Stati Uniti dai fratelli Rush[8], che successivamente hanno sviluppato un sistema di chiodi flessibili, utilizzati ancora oggi occasionalmente.

Il concetto di dispositivo metallico lungo endomidollare, che aderiva alla superficie endostale dell'osso -il cosiddetto inchiodamento elastico- è frutto della mente di Gerhardt Küntscher, in collaborazione con il Professor Fischer e l'ingegnere Ernst Pohl, dell'Università di Kiel, in Germania, nel 1930.

Küntscher utilizzava originariamente un chiodo a V, ma poi progettò un chiodo a sezione trasversale a quadrifoglio, la quale conferiva una maggiore resistenza ed una maggior fedeltà nel seguire qualunque guida.

Küntscher fu un chirurgo brillante, ed i suoi risultati, essendo così impressionanti, causarono un'entusiasta adozione della tecnica dell'inchiodamento endomidollare in Europa nei primi anni dopo la seconda guerra mondiale.

Robert Danis (1880-1962) deve essere tuttavia considerato il padre della moderna osteosintesi. Anche se non vi è alcuna prova diretta, non si può ignorare il fatto che lui sia stato profondamente influenzato da menti quali, Seutin, Paget, Lucas-Championnière, Lambotte, Lane e Sherman, per citarne solo alcuni, nello sviluppo dei suoi concetti di fissazione interna stabile e precoce, al fine di consentire una buona e rapida riabilitazione funzionale. La sua vasta esperienza in questo campo è stata portata alla luce nella sua pubblicazione monumentale: “Théorie et Pratique de l'Osteosynthese”[9].

Nella prima sezione di questo testo sugli obiettivi di osteosintesi, Danis afferma che una osteosintesi non è del tutto soddisfacente, a meno che non raggiunga i tre seguenti obiettivi:

1. La possibilità di mobilitazione immediata e attiva dei muscoli della regione e delle articolazioni vicine.
2. Il ripristino completo della forma originale dell'osso.
3. La ‘Soudure per Primam’ (guarigione ossea primaria) dei frammenti ossei, senza la formazione del callo osseo visibile.

Robert Danis non avrebbe mai potuto comprendere quanto questo suggerimento sarebbe stato preso in considerazione e la profonda influenza che avrebbe avuto sull'evoluzione del trattamento chirurgico delle fratture nei successivi 40 anni.

Il 1 ° marzo 1950, un giovane chirurgo svizzero, il dottor Maurice Müller, che lesse il lavoro di Danis, chiese al grande chirurgo di potergli fare visita a Bruxelles. Questa esperienza influenzò così tanto il giovane Dr. Müller, che il giovane svizzero tornò in patria deciso ad abbracciare e sviluppare i principi dell'osteosintesi ideale, come descritto da Danis, intenzionato ad

indagare le basi scientifiche delle sue osservazioni. Nel corso degli anni successivi, Müller ha ispirato una serie di numerosi suoi collaboratori a condividere la sua passione per il miglioramento delle tecniche per la fissazione interna delle fratture, avvicinando a sé chirurghi quali Hans Willenegger di Liestal, Robert Schneider di Grosshöchstetten, e successivamente Martin Allgöwer di Chur, con i quali gettò le basi intellettuali ed i concetti pratici dell'osteosintesi mediante fissazione interna, la cosiddetta 'Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen' o AO.

Il gruppo, in collaborazione con il settore metallurgico ed ingegneristico svizzero, elaborò anche un sistema di impianti e strumenti atto ad applicare i principi biomeccanici emersi dalle loro indagini, documentando inoltre la loro esperienza clinica, attività che continua fino ai giorni nostri con documentazione proveniente da tutto il mondo[10].

Con l'avanzare della tecnologia, così come con la gravità e la frequenza degli eventi traumatici, cresce la richiesta di una sempre maggiore abilità da parte dei chirurghi nel trattamento delle fratture, ed è solo con lo studio della storia di coloro che ci hanno preceduto, tenendo presente il modo in cui si sono sforzati, spesso a dispetto delle critiche feroci, per ottenere ciò che appariva irraggiungibile, che i giovani chirurghi di oggi potranno portare avanti e migliorare i progressi che essi hanno raggiunto.

CAPITOLO 2: Fratture ossee

2.1 Generalità

L'osso è un tessuto biologico con funzione di sostegno e di protezione dei tessuti molli e permette la funzione locomotoria e l'utilizzo degli arti[11].

E' caratterizzato principalmente da due proprietà meccaniche:

- Rigidità: caratteristica che permette all'osso di deformarsi solo in misura limitata quando sottoposto ad un carico, anche importante.
- Robustezza: capacità di resistere anche a carichi elevati senza arrivare alla frattura.

In definitiva il tessuto osseo è robusto, ma va incontro a frattura se sottoposto ad un carico tale da determinarne una piccola deformazione.

Con il termine "frattura" si intende un' interruzione di continuità di tessuto osseo, provocata da una forza maggiore della resistenza del segmento osseo stesso[12].

Il punto in cui avviene la frattura è detto *focolaio di frattura*[13].

La linea presente tra i segmenti ossei, provocata dalla soluzione di continuo del tessuto prende il nome di *rima di frattura*.

I segmenti dell'osso fratturato sono chiamati *monconi di frattura*.

2.2 Classificazione

Le fratture possono essere classificate secondo diversi criteri[12]:

A. CONDIZIONI DELL'OSSO

- Fratture traumatiche: avvengono in un segmento osseo sano.
- Fratture patologiche: avvengono in un segmento osseo in cui è presente un processo patologico.

B. MODALITA' DELL'EVENTO TRAUMATICO

- Fratture da trauma diretto: il trauma si applica in un punto del segmento osseo e la frattura si viene a formare nel punto di applicazione della forza traumatica.
- Fratture da trauma indiretto: la frattura si verifica in un segmento diverso rispetto al punto di applicazione della forza traumatica.

C. ESTENSIONE DELLA LESIONE

- Fratture sottoperiostee o a legno verde: sono caratterizzate dall'integrità del periostio sovrastante la rima di frattura. Si ritrovano solo nei bambini, solitamente sotto i 10 anni.
- Fratture complete: la rima di frattura coinvolge tutta la sezione del segmento osseo interessato.
- Fratture incomplete: la rima di frattura interessa una sezione parziale del segmento osseo interessato.

D. SEDE ANATOMICA

- Fratture epifisarie: avvengono a livello delle epifisi, ovvero le estremità dell'osso (prossimali o distali)[14] e sono a loro volta suddivise in Intrarticolari ed Extrarticolari, a seconda che la rima di frattura interessi o meno un segmento interno alla capsula articolare.
- Fratture diafisarie: avvengono a livello del corpo, che rappresenta la parte centrale di un segmento osseo.
- Fratture metafisarie: avvengono a livello del segmento osseo compreso tra la diafisi e ciascuna epifisi.



Figura 4. *Classificazione delle fratture per sede anatomica.*

E. ORIENTAMENTO DELLA RIMA DI FRATTURA

- Fratture trasversali: la rima di frattura è orientata perpendicolarmente rispetto all'asse longitudinale dell'osso interessato. Sono solitamente causate da un trauma che agisce in modo diretto, ovvero la forza

traumatica è applicata nello stesso punto in cui si viene a creare la frattura.

- Fratture oblique: la rima di frattura forma un angolo inferiore a 90° rispetto all'asse longitudinale dell'osso interessato. Sono causate da traumi che agiscono in modo indiretto, ovvero la forza traumatica è applicata in un punto a distanza rispetto alla sede in cui avviene la frattura.
- Fratture spiroidi: la rima di frattura ha un decorso a spirale all'interno del segmento osseo.
- Fratture longitudinali[13]: la rima di frattura è diretta parallelamente all'asse longitudinale dell'osso.

F. NUMERO DI FRAMMENTI OSSEI

- Fratture semplici[13]: caratterizzate dalla presenza di due soli monconi ossei.
- Fratture pluriframmentarie: contengono un numero basso di frammenti ossei (3-4).
- Fratture comminute: contengono un numero elevato di frammenti ossei di piccole dimensioni.

G. SPOSTAMENTO DEI MONCONI OSSEI

- Fratture composte[13]: i monconi ossei mantengono la loro sede anatomica.
- Fratture scomposte: i monconi ossei si spostano in vari modi rispetto alla loro posizione originale. In base al loro spostamento si classificano in:
 - Fratture *ad latus*: i monconi si allontanano in senso laterale.
 - Fratture *ad longitudinem*: i monconi si muovono in senso longitudinale, con conseguente variazione della lunghezza dell'osso.

- Fratture *ad axim*: i monconi ossei non sono più paralleli tra di loro, per cui tra di essi è presente un angolo diverso da 180°.
- Fratture *ad peripheriam*: il moncone osseo distale ruota sul proprio asse longitudinale.

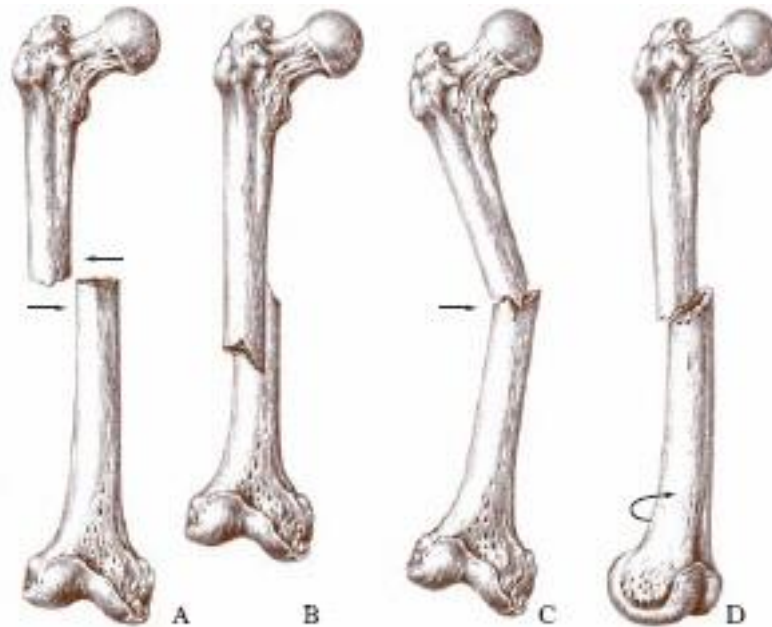


Figura 5. *Classificazione delle fratture in base allo spostamento dei monconi ossei.*

*A: frattura ad latus B: frattura ad longitudinem C. frattura ad axim
D. frattura ad peripheriam*

H. INTEGRITA' DELLA CUTE SOVRASTANTE

- Fratture chiuse[13]: la cute sovrastante il focolaio di frattura è integra.
- Fratture esposte: i tessuti molli e la cute sovrastanti il focolaio di frattura presentano una soluzione di continuità ed è presente un' esposizione dell'osso all'ambiente esterno.

2.3 Guarigione dell'osso

VASCOLARIZZAZIONE

La guarigione dell'osso è un processo ampiamente influenzato dalla vascolarizzazione[11].

La rottura e lo spostamento dei segmenti ossei dovuto alla frattura causa uno strappo del periostio, dei suoi vasi, ma anche dei vasi endostali.

Inoltre la separazione delle superfici che costituiscono la rima di frattura genera un processo simile ad un'implosione, con la formazione di uno spazio vuoto e conseguente danneggiamento dei tessuti molli.

L'interruzione vascolare interna ed esterna al tessuto osseo provoca la liberazione di sostanze che danno inizio e facilitano la riparazione dell'osso.

In assenza di un'adeguata vascolarizzazione locale difficilmente il tessuto può andare incontro a guarigione.

GUARIGIONE IN CONDIZIONI DI INSTABILITA'

La guarigione di una frattura trattata con sintesi instabile o flessibile, ovvero che non provveda alla stabilità assoluta, avviene con un processo che, attraverso fasi successive, porta alla costituzione di un callo il quale, modificando la propria conformazione, unisce nuovamente i frammenti ossei.

Questo callo è detto *callo osseo*.

Le fasi di guarigione in condizione di instabilità sono quattro e sono suddivise come segue[11]:

- Fase dell'infiammazione
- Fase del callo morbido
- Fase del callo duro
- Fase del rimodellamento

INFIAMMAZIONE

In seguito alla frattura ed al danno vascolare ad essa conseguente, si vengono a formare per fuoriuscita dai vasi sanguigni danneggiati, un ematoma ed un essudato infiammatorio.

Si crea dunque una condizione di vasodilatazione, ma anche una iperemia dei tessuti molli localizzati in prossimità della frattura.

In seguito la formazione di neovasi e la proliferazione cellulare aumentano esponenzialmente nel contesto dello spazio occupato dall'ematoma, ovvero quello tra i segmenti dell'osso fratturato.

Le cellule coinvolte sono neutrofili, polimorfo nucleati, macrofagi e i fibroblasti.

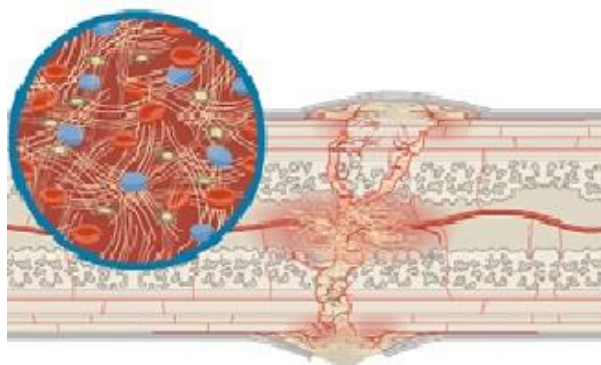


Figura 6. Fase dell'infiammazione.

Durante questo processo infiammatorio si crea una rete di fibrille di fibrina, reticolina e collagene, per cui l'ematoma di frattura viene sostituito da tessuto di granulazione.

CALLO MORBIDO

Trascorso un periodo di circa venti giorni dalla frattura si forma il callo morbido.

In questa fase i frammenti ossei non sono più liberi di muoversi, per cui si viene a creare una condizione di stabilità, pur sempre relativa, ma che permette la progressione del processo di guarigione.

Si verifica inoltre, durante questa fase, un ulteriore aumento della vascolarizzazione del callo e delle cellule, soprattutto fibroblasti che, che rendono possibile la completa sostituzione dell'ematoma con tessuto fibroso.

Infine, a livello periostale, ha inizio la formazione di nuovo tessuto osseo, mentre internamente al callo cominciano a comparire i primi condroblasti.

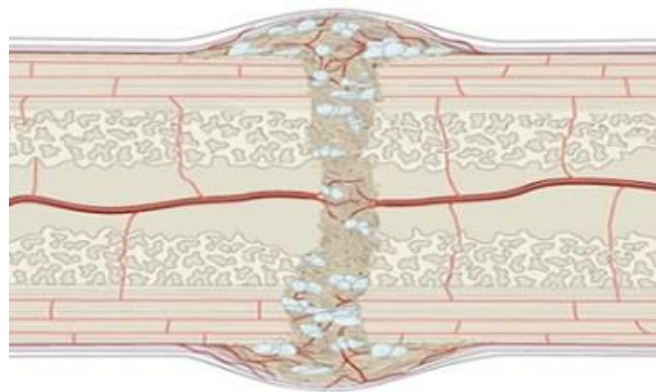


Figura 7. Fase del callo morbido.

CALLO DURO

Una volta che il callo morbido ha unito le estremità dei segmenti ossei, inizia la fase del callo duro.

Questa fase consiste nella sostituzione del tessuto fibroso con tessuto calcificato e rigido, tramite processi detti “ossificazione encondrale” e “formazione ossea intra-membranosa”, i quali procedono contemporaneamente, e termina una volta che i frammenti ossei sono saldati tra di loro per apposizione di nuovo osso.

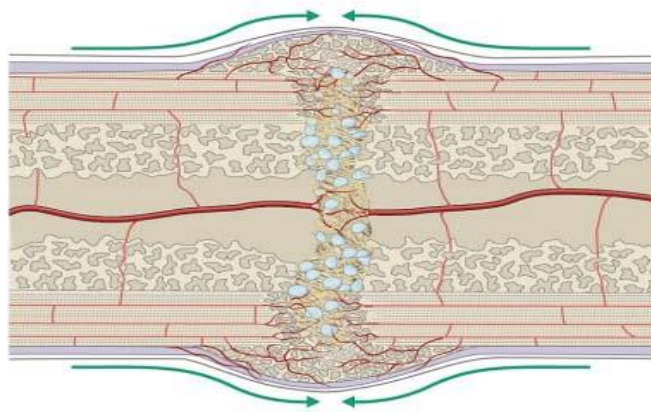


Figura 8. *Fase del callo duro.*

RIMODELLAMENTO

Dopo che la frattura è riparata comincia un processo, che può protrarsi per mesi o addirittura anni, e terminerà solamente quando l'osso avrà riacquisito la propria conformazione anatomica originaria.

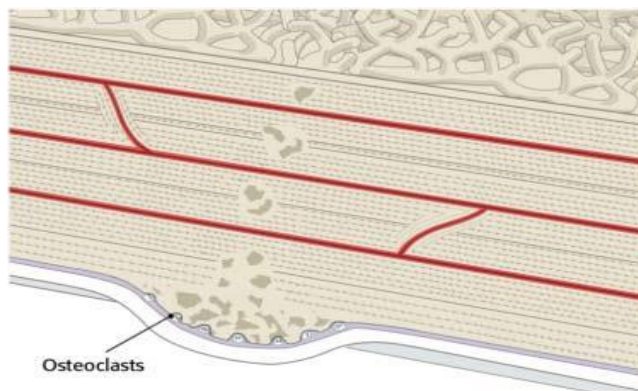


Figura 9. *Fase del rimodellamento.*

BIOMECCANICA DELLA GUARIGIONE PER MEZZO DI CALLO OSSEO

Se il mezzo di sintesi ossea non è in grado di immobilizzare in modo completo la frattura si viene a creare una condizione di movimento interframmentario tra i segmenti ossei.

Se questo non è eccessivo c'è la possibilità di formazione del callo 'duro', che porta in seguito alla riparazione definitiva.

Se invece il movimento è eccessivamente rappresentato, la deformazione dei tessuti sarà maggiore, ma ancora sufficiente per la formazione del callo 'morbido'; essa risulterà, però, non adeguata alla formazione del callo tardivo, rigido in ragione del suo contenuto, prevalentemente calcificato.

Il ponte di tessuto osseo, la cui formazione è necessaria per l'unione dei segmenti prossimale e distale del callo, riesce a svilupparsi solamente nel caso

in cui la deformazione locale sia inferiore a quella dell'osso di nuova deposizione.

Se le condizioni meccaniche locali rendono possibile la produzione cellulare di tessuto osseo, il callo riesce ad aumentare la propria rigidità e ciò permette un minor grado di deformazione tissutale, il che costituisce la base per la formazione del ponte osseo.

Le fratture pluriframmentarie tollerano un grado di deformazione maggiore in quanto il movimento complessivo si va a distribuire su di un maggior numero di piani di frattura, riducendo la deformazione complessiva a livello locale.

L'osteosintesi flessibile, se adeguata, può stimolare la formazione del callo osseo, diminuendo il tempo di guarigione della frattura[15].

Questo avviene poiché la differenziazione cellulare e del tessuto della zona in guarigione vengono stimulate in buona parte dal movimento interframmentario.

Ad ogni modo, qualora risulti una mobilizzazione interframmentaria eccessiva, ovvero si venga a creare una condizione di vera e propria instabilità, oppure vi sia un 'gap' troppo elevato tra i segmenti ossei, il ponte osseo che dovrebbe seguire la formazione del callo non avrà modo di formarsi e si creerà una condizione di pseudoartrosi[16].

Allo stesso modo un movimento interframmentario limitato, conseguente ad un'osteosintesi troppo rigida, non permette la stimolazione necessaria alla formazione del callo e del ponte osseo.

La vascolarizzazione rimane un fattore fondamentale per la guarigione.

Questa, nella zona del callo osseo, è rappresentata in modo importante da vasi provenienti dai tessuti molli circostanti, che quindi acquisiscono un'importanza fondamentale nel processo di riparazione[17].

Le tecniche utilizzate per l'osteosintesi delle fratture modificano le condizioni dell'ematoma di frattura ed il supporto vascolare fornito dai tessuti molli.

Si devono dunque utilizzare metodiche che causino il minor trauma possibile per ottimizzare i risultati della riparazione del tessuto[18, 19].

GUARIGIONE IN CONDIZIONI DI STABILITA' ASSOLUTA

La stabilità assoluta riduce il movimento interframmentario in modo da consentire la guarigione diretta senza formazione di alcun callo osseo[11].

A livello istologico si hanno diverse fasi:

- Nei primi giorni post stabilizzazione, non si ha la forte reazione infiammatoria e vascolare che si osserva nelle condizioni di instabilità, bensì è presente solo una minima attività. L'ematoma di frattura è minore ed è velocemente riassorbito, lasciando spazio a tessuto di riparazione.
- A distanza di qualche settimana il sistema haversiano, comprendente le unità funzionali cellulari ossee (osteoblasti ed osteoclasti) dà inizio ad un processo di rimodellamento del tessuto. I minimi 'gap' tissutali tra i frammenti si riempiono di tessuto osseo[20].
- Nelle settimane seguenti gli osteoni arrivano presso la rima di frattura e procedono oltre, attraversandola nei punti di contatto tra i segmenti o dove la distanza tra gli stessi è minima[21].

In questo modo si forma un ingranamento grazie agli osteoni che formano un ponte sulla rima di frattura.

BIOMECCANICA DELLA GUARIGIONE IN CONDIZIONI DI STABILITA'

L'instabilità di una frattura sembra avere un ruolo fondamentale nell'indurre la formazione del callo osseo[11].

E' pertanto probabile che in condizioni di stabilità assoluta la guarigione del tessuto avvenga attraverso altri meccanismi.

Infatti, in una frattura stabile, il rimodellamento delle estremità e la neoapposizione ossea da parte di osteoclasti ed osteoblasti avvengono con il passaggio diretto dell'osteone attraverso la soluzione di continuità.

La stabilità assoluta di una frattura ha un effetto benefico anche sul versante vascolare, in quanto i neovasi che vengono a formarsi sotto lo stimolo di riparazione riescono ad attraversare in maniera sensibilmente più facile la discontinuità ossea garantendo una più rapida ed efficace vascolarizzazione.

CAPITOLO 3: Biomateriali in Ortopedia

3.1 Generalità

I biomateriali ortopedici sono delle sostanze con cui vengono realizzati dispositivi che vengono impiantati nel corpo umano per permettere una determinata funzione biologica grazie alla sostituzione o riparazione di tessuti danneggiati[22].

I tessuti che possono subire un danno sono:

- Ossa
- Cartilagine
- Ligamenti
- Tendini

L'utilizzo di questi dispositivi si è reso necessario a fronte delle numerose fratture, lombalgie, problematiche di osteoporosi, scoliosi, disordini muscolo scheletrici e malattie degenerative ed infiammatorie delle ossa e delle articolazioni; queste ultime hanno un'ampissima prevalenza in tutti i paesi del mondo, rappresentando all'incirca la metà di tutte le malattie cronico-degenerative presenti in individui al di sopra dei 50 anni d'età.

Bisogna tenere presente che il corpo umano è un sistema altamente corrosivo, di conseguenza i materiali candidati devono essere scelti sulla base di caratteristiche e proprietà imprescindibili.

Tra queste le più rilevanti sono:

- A. Biocompatibilità: l'impianto non deve avere un effetto avverso, tossico, né a livello locale, né a livello sistemico, nell'organismo dell'ospite[23].
- B. Stabilità meccanica: l'impianto deve essere stabile per quanto riguarda la biomeccanica.
- C. Stabilità biologica: l'impianto non deve causare alterazioni cellulari e chimiche.

Vanno inoltre considerate le proprietà meccaniche dei materiali, che hanno un significato altrettanto rilevante nella selezione degli elementi candidati per l'esecuzione dell'impianto.

PROPRIETA' MECCANICHE

- A. Elasticità: capacità di un materiale di tornare alla propria forma originaria dopo una deformazione.
- B. Resistenza alla corrosione: la corrosione è un indicatore della quantità di particelle rilasciate nei tessuti circostanti da parte del materiale utilizzato[23, 24].
- C. Robustezza: è un parametro che indica quanto carico un materiale possa sostenere senza andare incontro a rottura[23, 24].
- D. Rigidezza: "La rigidezza caratterizza il rapporto fra carico applicato e la deformazione risultante"[23, 24].
- E. Finitura della superficie: va ad incidere sulle interazioni tra tessuti circostanti ed il dispositivo[23, 24].
- F. Resistenza all'usura: capacità di non perdere particelle e detriti in seguito allo svolgimento di funzioni biomeccaniche.
- G. Allentamento.

TIPI DI BIOMATERIALI

- A. Metalli[23]: acciaio inossidabile, titanio, leghe di titanio, leghe di cobalto. Il loro utilizzo principale è nella realizzazione di dispositivi che devono essere sottoposti a carico funzionale.
- B. Non metalli:
- Polimeri: materiali organici composti da lunghe catene di unità ripetute. Es. Polietilene, cemento acrilico, polimeri riassorbibili.
 - Materiali ceramici: caratterizzati principalmente da rigidità e fragilità. Lavorano bene contro le forze di compressione. Es. Allumina, zirconia, idrossiapatite.
 - Materiali compositi: sono composti da una matrice associata ad una componente di rinforzo, ed hanno lo scopo di migliorare le proprietà dei singoli materiali utilizzati. Es. polimeri rinforzati con fibre (carbonio, vetro).

Si sono demarcate, sulla base delle caratteristiche dei biomateriali, tre differenti 'generazioni'[22], le quali non seguono un ordine cronologico preciso, ma rappresentano invece un'evoluzione delle proprietà delle sostanze impiegate:

1. Prima generazione: materiali bioinerti.
2. Seconda generazione: materiali bioattivi e biodegradabili.
3. Terza generazione: materiali evocanti risposte cellulari a livello molecolare.

I materiali di ciascuna nuova generazione non vanno intesi come sostituti di quelli utilizzati nelle generazioni precedenti, bensì rappresentano un'ulteriore valida alternativa.

Infatti a tutt'oggi tutte e tre le generazioni vengono utilizzate in un ampio campo di applicazione.

3.2 Materiali di prima generazione

I materiali appartenenti a questa categoria sono di utilizzo industriale e facilmente ottenibili.

Oltre alle loro principali caratteristiche meccaniche, chimiche e fisiche, poiché il loro utilizzo presuppone l'impianto intracorporeo, sono state studiate anche le loro proprietà biologiche[22].

Quando si cominciò ad impiegarli, si ricercavano materiali più inerti possibile, per affrontare il problema della corrosione all'interno dell'organismo ed il conseguente rilascio di particelle ioniche successivamente all'impianto.

Di conseguenza, inizialmente, i dispositivi appartenenti alla prima generazione dovevano essere caratterizzati da una combinazione di proprietà fisiche, simili a quelle del tessuto sostituito, e una minima reazione tossica dell'ospite[25].

Una caratteristica comune a tutti i materiali di prima generazione è l'assorbimento post-impianto di uno strato non specifico formato da proteine, sulla superficie dei dispositivi.

Questo evento porta ad uno stimolo aspecifico dell'ambiente cellulare, che induce la formazione di uno strato di tessuto fibroso sulla superficie del materiale.

Col tempo l'impianto viene completamente incapsulato da tessuto fibroso.

Il tentativo di superare tale problema è stato uno dei più forti stimoli nello sviluppo dei materiali di seconda generazione.

MATERIALI METALLICI

ACCIAIO INOSSIDABILE

I dispositivi in acciaio inossidabile sono decisamente resistenti a numerosi agenti corrosivi.

Questa fondamentale caratteristica è dovuta al loro alto contenuto di Cromo, che permette la formazione di un rivestimento di Cr_2O_3 (Ossido di Cromo), fortemente aderente, protettivo e resistente alla corrosione, sulla superficie degli impianti.

L'utilizzo di questo biomateriale è ampio, soprattutto per quanto riguarda la traumatologia.

Infatti è impiegato per la fabbricazione di placche, viti e chiodi.

Ha un basso costo, è facilmente reperibile e di semplice lavorazione.

Gli impianti in acciaio hanno, però, un ristretto utilizzo nella chirurgia protesica, poiché dispositivi metallo-metallo (es. testa femorale-coppa acetabolare) sono caratterizzati da una bassa resistenza all'usura.

Si produrrebbero infatti grandi quantità di particelle di detriti, dovute all'elevato grado di frizione tra le componenti inserite, che porterebbero ad un rapido allentamento del dispositivo.

COBALTO

Le leghe Co-Cr (Cobalto-Cromo) hanno un'eccellente resistenza alla corrosione oltre che una buona resistenza all'usura.

Inoltre possiedono caratteristiche meccaniche superiori, soprattutto per quanto riguarda la robustezza.

Purtroppo, però, entrambi questi materiali sono dotati di un elevato modulo elastico, che fa sì che il dispositivo assorba la grande maggioranza del carico funzionale, col risultato di una carenza di stimolo meccanico sull'osso, che può portare ad un riassorbimento e conseguente allentamento dell'impianto[26].

TITANIO

Il titanio e le sue leghe sono divenuti materiali molto interessanti in campo biomedico in quanto hanno mostrato ottime proprietà, quali un moderato modulo elastico, una buona resistenza alla corrosione ed una bassa densità.

Inoltre fu descritta, per questo materiale, la cosiddetta *osteointegrazione*, fenomeno per cui il titanio e le sue leghe riescono a divenire strettamente integrati con l'osso ed a diminuire sensibilmente il rischio di allentamento e fallimento, garantendo un miglior comportamento dell'impianto a lungo termine[27].

In particolare, l'ottimale resistenza alla corrosione è dovuta alla formazione di uno strato di Ti_2O (Ossido di Titanio) sulla superficie dell'impianto.

Altre proprietà, come ad esempio la resistenza all'usura, sono purtroppo scarse.

Un ulteriore punto a sfavore, nonostante le numerose qualità del titanio e delle sue leghe, è la difficile lavorazione.

Bisogna poi precisare che leghe di titanio e vanadio avevano mostrato caratteristiche citotossiche probabilmente legate a quest'ultimo elemento[28, 29].

Per far fronte a questo problema l'attenzione di è posta sull'utilizzo di leghe di titanio basate su nuove composizioni, come quelle contenenti ferro o niobio[30].

Un'altra lega di titanio riveste un importante ruolo nell'evoluzione dei materiali: quella composta da NiTi (Nichel-Titanio).

Questa è caratterizzata da una proprietà importantissima, ovvero possiede la cosiddetta 'memoria di forma', una capacità di ritornare alla propria forma originaria non appena viene riscaldata, dopo aver subito una deformazione plastica.

Questo fenomeno avviene con il cambiamento della microstruttura del materiale durante il passaggio da una temperatura bassa ad una alta[31].

Inoltre le leghe a memoria di forma hanno un modulo elastico ancora minore dei materiali descritti precedentemente[32], che ne permette un miglior utilizzo negli impianti sottoposti a carico funzionale, rispetto ad altri materiali metallici.

Purtroppo sono stati evidenziati problemi di allergia e tossicità per le leghe NiTi, poiché all'interno dell'organismo avviene un rilascio di ioni di nickel, sostanza notoriamente soggetta a questo tipo di reazioni.

Recenti ricerche su leghe di titanio senza nickel, soprattutto composte da niobio, stanno cercando di porre un'alternativa in grado di risolvere questo problema[33].

Come accennato precedentemente, la proprietà di osteointegrazione è molto rilevante, permettendo l'ancoraggio dei dispositivi nell'osso circostante.

Sono stati evidenziati come punti fondamentali per questa caratteristica, la ruvidezza[34] e la carica elettrostatica di superficie del materiale[35].

Per questo ad oggi si ricorre a trattamento di superficie di molti dispositivi metallici, prima del loro impianto, in quanto le proprietà appennate garantiscono la capacità di modificare il comportamento cellulare dell'osso a livello locale.

MATERIALI CERAMICI

I biomateriali appartenenti a questa classe sono non-metallici ed inorganici.

I materiali ceramici di prima generazione più utilizzati sono l'allumina (Ossido di Alluminio) e la zirconia (Ossido di Zirconio).

Il loro principale utilizzo, in particolare dell'allumina, fu inizialmente quello della sostituzione delle teste femorali metalliche nelle protesi d'anca[36].

Più tardi vennero anche utilizzati per la produzione delle coppe acetabolari.

Le caratteristiche che li contraddistinguono sono un'eccellente resistenza all'usura, resistenza alla corrosione e una buona biocompatibilità[37].

Ad ogni modo i dispositivi in materiali ceramici sono soggetti a fallimento precoce a causa della loro bassa resistenza alle fratture.

Per cercare di rendere più stabili le protesi costituite da questi biomateriali, sono stati effettuati sviluppi che prevedono l'utilizzo di impianti di ceramica altamente porosa, così da facilitare la crescita ossea nelle porosità.

L'allumina e la zirconia possono anche essere preparati sotto forma di schiuma durante il loro processo di solidificazione. Questo avviene attraverso l'impiego di agenti schiumogeni quali CaCO_3 , che causano la formazione di gas, i quali garantiscono la generazione di pori nei dispositivi[38].

Chiaramente bisogna tenere conto del fatto che aumentando la porosità del materiale, aumenta anche il rischio di collasso meccanico ed infine che, assieme alla porosità aumenta anche la superficie del dispositivo che viene esposta ai tessuti e ai fluidi dell'organismo.

Questo fa sì che negli anni la loro struttura possa essere maggiormente inficiata.

POLIMERI

Ai polimeri appartengono materiali quali la gomma di silicone, polietilene, polipropilene e il polimetilmetacrilato o cemento acrilico.

PMMA

Questo materiale ha un ruolo molto rilevante nell'ortopedia, infatti viene utilizzato come elemento chiave nell'ancoraggio delle protesi all'osso circostante nelle 'protesi cementate'.

Questo materiale è composto da una fase in polvere e da una fase liquida.

Queste due componenti vengono poi mescolate e si polimerizzano in una pasta che provvede ad un'ottima stabilizzazione primaria della protesi, ma che non promuove una stabilizzazione secondaria biologica della stessa.

Al netto sono però presenti numerosi rischi nell'utilizzo di questa sostanza:

- Embolismo grassoso: residui di materiale possono andare all'interno dei vasi causandone l'occlusione.
- Necrosi termica: il materiale sviluppa una forte reazione esotermica.

- Intervalli e perdite di contatto: il possibile restringimento del cemento durante la polimerizzazione può causare una non ottimale adesione della protesi al cemento e del cemento all'osso.
- Frattura: il differente grado di rigidità tra protesi e osso può indurre uno stress che porta alla rottura del cemento, con conseguente rilascio di particelle che, interagendo coi tessuti adiacenti, possono causare reazioni infiammatorie.

Nonostante questi risvolti negativi il cemento è tutt'oggi utilizzato con buoni risultati.

Ultimamente il suo utilizzo è stato allargato anche ad operazioni chirurgiche di vertebroplastica e cifoplastica, interventi mirati ad aumentare la resistenza di segmenti vertebrali indeboliti.

PE

Il polietilene, e più specificamente l'UHMWPE (Ultra High Molecular Weight Polyethylene) o polietilene ad altissimo peso molecolare, è un materiale con ottime caratteristiche, poiché resiste in maniera eccellente all'abrasione, ha una buona resistenza agli impatti, un'ottima durezza, bassa densità, è di facile fabbricazione ed inoltre possiede proprietà di biocompatibilità e biostabilità[39].

Purtroppo però, non è un materiale resistente all'usura, la quale, realizzandosi, porterà alla formazione di residui che causano effetti indesiderati a livello locale, in particolare una reazione infiammatoria dei tessuti e conseguenti lesioni di tipo granulomatoso, osteolitico e da riassorbimento osseo[40].

SILICONE

Questo materiale trova utilizzo nella sostituzione delle piccole articolazioni, in particolare quelle della mano[41].

L'utilizzo di questi impianti è prevalente nelle artroplastiche delle articolazioni metacarpofalangee o metatarsofalangee, per il trattamento delle artriti reumatoidi particolarmente dolorose[42].

I dispositivi di questo materiale hanno mostrato ottimi risultati per quanto riguarda il controllo del dolore, ma anche il miglioramento del 'range of movement'[43].

Il silicone è caratterizzato da possibili eventi negativi come fratture[44], sublussazioni, erosione ossea, abrasione e allentamento dell'impianto[45].

FIBRE DI CARBONIO

Questo materiale è stato utilizzato fondamentalmente con la finalità di rinforzare i polimeri, dando origine ad alcuni dei materiali definiti 'compositi'.

Il problema principale di questi dispositivi è il rilascio di detriti di carbonio nei tessuti adiacenti, responsabile di risposte cellulari avverse tra cui sintesi collagenica[46], distacco cellulare, citolisi[47] e rilascio di fattori stimolanti cellulari[48].

MATERIALI COMPOSITI

Sono formati da una matrice di polimero che viene rinforzata da particelle di ceramica o da fibre.

I più utilizzati sono i polimeri di PE rinforzati con carbonio o fibre di vetro[49].

I compositi rinforzati con fibre di carbonio possiedono una rigidità che si avvicina a quella della corticale ossea, molto minore di quella dei biomateriali metallici[50].

A questa classe non sono associate complicazioni da effetti tossici.

3.3 Materiali di seconda generazione

I materiali di seconda generazione sono dotati delle proprietà di 'bioattività' e 'biodegradabilità' o 'bioassorbibilità'[22].

La prima rende merito della capacità di questi materiali di interagire con l'ambiente biologico e di accentuare la risposta biologica, oltre che l'adesione tra superficie dell'impianto ed i tessuti organici.

La bioattività è una qualsiasi interazione o effetto che un materiale esercita sulle cellule di un organismo ed ha lo scopo di attivare una specifica risposta o un determinato comportamento delle stesse.

Le migliori strategie per aumentare la bioattività di un dispositivo consistono nel favorire i processi di mineralizzazione e di adesione tra il tessuto osseo ed il dispositivo stesso.

I materiali bioattivi portano alla deposizione 'in vivo' di uno strato di idrossiapatite sulla superficie dell'impianto.

Per aumentare la bioattività di un materiale si può inoltre provvedere alla modificazione della sua superficie tramite l'assorbimento di proteine e biomolecole che stimolino alcune risposte cellulari, che variano a seconda del risultato che si vuole ottenere.

La biodegradabilità è invece una proprietà determinata dalla possibilità di andare incontro a progressiva degenerazione, che avviene di pari passo con la guarigione e la riparazione dei tessuti.

MATERIALI CERAMICI

I più importanti materiali ceramici di seconda generazione sono l'idrossiapatite, i biovetri, le vetroceramiche e il fosfato di calcio.

Sono caratterizzati da una buona bioattività che rende merito del fatto che questi aderiscano al tessuto osseo senza interposizione di tessuto connettivo fibroso[51].

Molti biovetri e vetroceramiche contenenti silice hanno la proprietà di indurre la formazione di uno strato superficiale attivo, che è in grado di stimolare la rigenerazione tissutale[52].

Infatti i materiali bioattivi hanno la capacità di formare uno strato di carbonato di idrossiapatite simile a quello del tessuto osseo.

IDROSSIAPATITE

Questa ceramica ha buone proprietà bioattive e la sua stabilità chimica riduce la sua solubilità rispetto ad altri materiali di questa classe.

Dopo esser stata impiantata infatti, l'idrossiapatite rimane integrata nell'osso rigenerato, mentre altre ceramiche, come il trifosfato di calcio, vengono completamente riassorbite[53].

MATERIALI METALLICI

Nessun metallo utilizzato in ambito ortopedico è bioattivo di per sé.

Sono possibili due approcci per conferire ai materiali metallici tale caratteristica.

Il primo prevede il ricoprire la superficie dell'impianto con ceramiche bioattive, come biovetri o idrossiapatite.

Il secondo consiste nel modificare chimicamente la superficie del dispositivo, così da ottenere un'adesione proteica e cellulare superficiale ed altre interazioni fra i tessuti ed il materiale.

PRIMO APPROCCIO

La tecnica principale e più utilizzata è quella del Plasma Spray[22].

Consiste nella deposizione tramite spray, di un rivestimento di idrossiapatite in fase plasmatica, proiettato sulla superficie metallica fredda dell'impianto.

In questo modo, grazie al raffreddamento rapido della sostanza, si crea un'interazione meccanica fra la ceramica ed il substrato metallico.

Questo metodo può causare degli eventi negativi quali un'alterata composizione finale del materiale ceramico[54], cristallinità del rivestimento[55], eterogeneità (bolle d'aria) fra la superficie ed il rivestimento ed infine può causare modificazioni dell'idrossiapatite, che la portano ad avere una struttura non termicamente stabile[56].

Questi fattori possono portare all'inefficacia dell'impianto trattato[57].

SECONDO APPROCCIO

Consiste nella modificazione chimica della superficie del metallo, cercando di ottenere uno strato di idrossiapatite od altri fosfati di calcio attraverso la formazione di un legame chimico diretto fra metallo e sostanza di rivestimento[22].

1. Trattamento termochimico: si tratta il dispositivo in metallo con NaOH in soluzione acquosa e poi si esegue un riscaldamento del materiale[58].

2. Trattamento chimico: si tratta il metallo con perossido di idrogeno contenente piccole quantità di cloruro stannoso[59].
3. Precalcificazione: si attua immergendo il materiale in soluzioni di Na_2HPO_4 e CaOH dopo una precedente immersione in HCl e H_2SO_4 ed infine in una soluzione, portata ad ebollizione, di NaOH [60].

POLIMERI

La seconda generazione di polimeri è stata caratterizzata dallo sviluppo di materiali riassorbibili, che portavano ad un degrado chimico controllato e riassorbimento delle catene polimeriche.

I materiali più studiati in questo ambito sono il poliglicolide, il polilattide e l'acido ialuronico.

Questi materiali hanno trovato impiego nelle sostituzioni ossee, nella riparazione di fratture, di cartilagine e di menischi[61].

Le materie bioassorbibili hanno grandi vantaggi rispetto all'utilizzo dei materiali metallici tradizionali:

1. Riduzione del fenomeno di schermatura del carico/iposollecitazione ossea, che porterebbe ad un riassorbimento del tessuto.
2. Non sono necessarie seconde operazioni chirurgiche, invece possibili con i materiali metallici, per una eventuale rimozione del dispositivo.
3. Elimina il rischio di artefatti da metallo nella diagnostica per immagini post-operatoria.

Questi materiali bioassorbibili, però, non possiedono le proprietà meccaniche adatte allo scopo principale per cui erano state studiate.

La robustezza di questi materiali è stata potenziata con il processo del 'self-reinforcing', che prevede il rinforzo dei materiali con fibre e fibrille della stessa sostanza, orientate in modo particolare.

E' stata applicata in modo particolare al polilattide e al poliglicolide[62].

BIODEGRADABILITA' E BIOASSORBIBILITA' DEI POLIMERI

Queste proprietà sono garantite dall'idrolisi delle catene polimeriche e in misura minore ad attività enzimatiche[22, 63].

Il tempo impiegato per la degradazione dipende da fattori quali la cristallinità del polimero, il peso molecolare, la porosità.

Inizialmente, nell'ambiente acquoso, l'acqua penetra la massa di polimeri e attacca i legami intercatenari, accorciando le catene polimeriche[64].

Le regioni cristalline resistono e svolgono temporaneamente le proprietà meccaniche del dispositivo, fino a quando anch'esse sono attaccate e distrutte dall'acqua.

Infine, in una seconda fase avviene un attacco enzimatico con completa degradazione del dispositivo[65].

3.4 Materiali di terza generazione

I biomateriali di terza generazione si pongono l'obiettivo di stimolare risposte cellulari specifiche a livello molecolare[22, 66].

Lo sviluppo di questi materiali è avvenuto soprattutto ricercando al realizzazione di strutture porose tridimensionali, le quali stimolano l'invasione cellulare, la proliferazione e l'adesione, ma anche nella creazione di superfici funzionali, con sequenze di peptidi che mimano componenti della matrice extracellulare per stimolare determinate risposte cellulari[67].

Le tecniche che hanno permesso lo sviluppo dei materiali di terza generazione sono raggruppate sotto il nome di 'Ingegneria Tissutale'.

Gli obiettivi che questi studi si pongono sono quelli di stimolare la proliferazione, il 'signalling', l'angiogenesi e l'apporto di nutrienti, ma un altro tema fondamentale è quello di fornire, tramite alcune caratteristiche dei dispositivi, un'impalcatura (scaffold) su cui il tessuto si possa sviluppare al meglio.

Questi 'scaffolds', come i prima citati materiali porosi tridimensionali, devono soddisfare delle caratteristiche per avere un'applicazione nell'ambito ambito dell'ingegneria tissutale:

1. I materiali devono essere biocompatibili ed i loro prodotti di degradazione non devono avere attività citotossica.
2. Lo 'scaffold' deve essere biodegradabile e deve riassorbirsi mentre il tessuto si sta sviluppando.
3. Lo 'scaffold' deve contenere una fitta rete di micro e macropori che favorisca la crescita, l'angiogenesi e l'apporto di sostanze nutrienti ai tessuti in riparazione.
4. Le proprietà meccaniche dello 'scaffold' devono essere tali da permettere la crescita dei tessuti anche nei siti sottoposti a carico funzionale[68].

Tra le strategie più utilizzate per rendere bioattive le superfici degli impianti di impalcatura si annoverano l'uso di proteine e peptidi che mimano la composizione della matrice extracellulare oppure il trattamento dei materiali impiantati con fattori di crescita quali FGF, PDGF, IGF, TGF, IFN[69, 70].

I materiali studiati sono stati principalmente i polimeri sintetici e naturali.

In particolare i polimeri sintetici, che sono biodegradabili poiché possiedono proprietà fisico-chimiche che ne permettono un'ottima bioassorbibilità.

Gli studi sono stati approfonditi soprattutto sul polilattide, sul poliglicolide, sul policaprolattone ed il polidrossibutirrato.

Anche le ceramiche, i biovetri e i materiali metallici, soprattutto il tantalio, il titanio e le sue leghe[71], sono stati presi in considerazione per lo sviluppo di materiali che fornissero un'impalcatura porosa.

Infatti le schiume di titanio sono state studiate in vitro insieme a popolazioni di osteoblasti umani, i quali hanno mostrato una colonizzazione e differenziazione in cellule mature[72].

In virtù di questi risultati, alcuni autori hanno iniziato a sostenere che il titanio possieda un'azione di *osteoinduzione*[73].

In definitiva bioattività e biodegradabilità, in combinazione, sono le più importanti proprietà di cui sono dotati i biomateriali di terza generazione.

Lo sviluppo di classi con caratteristiche differenti ha permesso di dare maggiori possibilità di scelta, come l'utilizzo di materiali in grado di rigenerare un tessuto, qualora fosse necessario, oppure l'impianto di dispositivi atti alla 'semplice' riparazione o sostituzione di tessuto (osteosintesi di fratture, protesi etc).

I biomateriali di tutte e tre le generazioni, anche i bioinerti e permanenti, nonostante le grandi evoluzioni che si sono raggiunte, hanno dimostrato di giocare un ruolo importante in ambito ortopedico[22].

CAPITOLO 4: Fratture del femore prossimale

4.1 Epidemiologia

Le fratture del femore prossimale sono lesioni molto comuni, la cui incidenza è in continua crescita per via dell'innalzamento dell'età media ed al conseguente aumento del numero di pazienti di età avanzata nella popolazione generale[74].

Questo è dovuto al fatto che l'aumentare dell'età coincide con un aumento dell'incidenza di osteoporosi.

Queste fratture avvengono in maniera particolare in due tipologie differenti di individui[75]:

1. Pazienti anziani: sono di gran lunga i soggetti più frequentemente colpiti e nella maggior parte dei casi le fratture sono dovute a traumi a bassa energia.
2. Pazienti adulti: sono meno frequentemente colpiti e le fratture sono associate a traumi ad alta energia, causati da incidenti stradali, incidenti sul lavoro o da attività sportiva.

Per quanto riguarda la distribuzione nei diversi sessi, queste fratture sono più frequenti nelle donne (rapporto F:M = 3:1[74]), che sono predisposte a questa evenienza per via dell'osteoporosi postmenopausale.

Questa condizione affligge i tessuti ossei in tutti i distretti diminuendone la massa, ma in modo particolare sono colpiti il collo femorale e la vicina regione trocanterica.

MORTALITA' E COSTI

La mortalità collegata all'evento è molto elevata, essendo stato calcolato che la percentuale di pazienti che vanno incontro ad *exitus* è pari a quella dovuta al carcinoma della mammella[74]. In particolare, nelle fratture da osteoporosi, la mortalità in fase acuta è del 5%, mentre ad un anno raggiunge addirittura il 30%.

Le principale cause di mortalità sono:

- Infezioni (tra cui le più importanti sono le polmoniti e le setticemie)
- Infarto miocardico
- Insufficienza cardiaca
- Embolia polmonare

Questa patologia è molto rilevante anche per l'aspetto economico:

secondo le stime, i costi annuali diretti ed indiretti per le fratture di femore prossimale probabilmente supereranno i 130 miliardi di dollari nel 2050[76].

In Italia (2005) i costi annuali per le fratture di femore prossimale hanno sfiorato il miliardo di euro[77].

Oltre ai costi legati ai trattamenti di osteosintesi e di sostituzione protesica, vanno aggiunti i costi per la riabilitazione, l'assistenza domiciliare, la terapia farmacologica ed infine i costi indiretti dovuti alle giornate di lavoro perse a causa della diminuzione della produttività del nucleo familiare.

4.2 Generalità

Le fratture del femore prossimale sono lesioni della porzione compresa fra la testa del femore e la regione sottotrocanterica, che si estende sino a circa 2 cm al di sotto del piccolo trocantere[75].

Sono suddivise in base alla loro posizione rispetto all'inserzione della capsula articolare, che è a livello della base del collo:

- MEDIALI: sono poste medialmente all'inserzione della capsula articolare e si dividono a loro volta in:
 - Sottocapitate: appena sotto la testa femorale.
 - Mesocervicali: all'incirca a metà del collo del femore.
- LATERALI: poste lateralmente all'inserzione della capsula articolare, suddivise a loro volta in:
 - Basicervicali: alla base del collo.
 - Pertrocanteriche: la rima di frattura è posta in modo variabile tra un trocantere e l'altro.
 - Sottotrocanteriche: sotto il piccolo trocantere.

Le fratture medialie si possono classificare anche secondo i criteri di Garden, basati sulla scomposizione della frattura:

- Tipo 1: fratture scomposte ingranate in valgo.
- Tipo 2: fratture composte.
- Tipo 3: fratture scomposte ingranate in varo.
- Tipo 4: fratture scomposte.

I primi due tipi di frattura appartenenti a questa classificazione sono considerate stabili, o comunque stabilizzabili direttamente con mezzi di osteosintesi.

Gli altri due tipi di frattura invece sono considerati instabili o stabilizzabili solo previa riduzione della frattura.

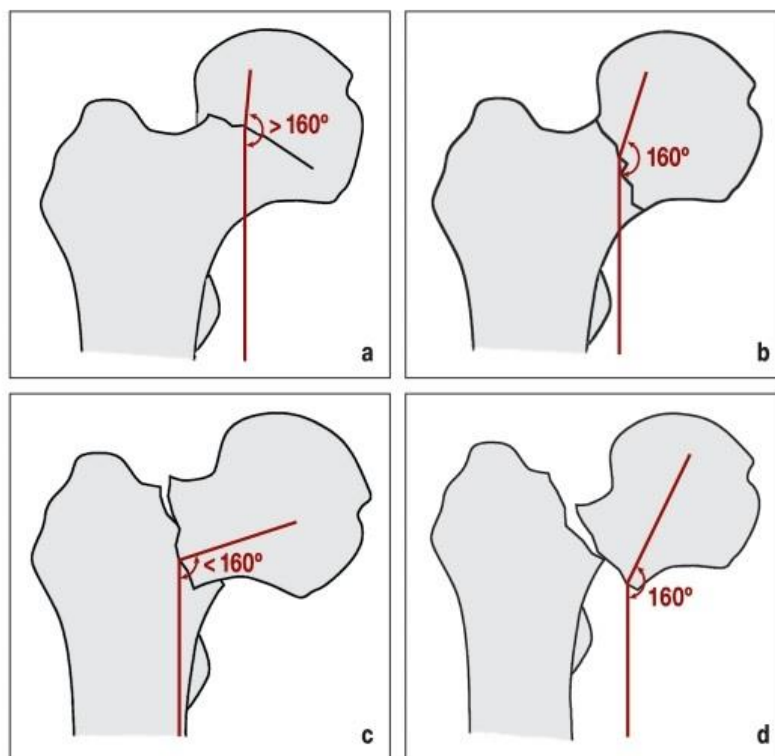


Figura 10. *Classificazione di Garden.*

*A: frattura ingranata in valgo. B: frattura composta.
C: frattura ingranata in varo. D: frattura scomposta.*

VASCOLARIZZAZIONE DELLA TESTA FEMORALE

Nell'adulto la testa del femore è irrorata da:

- a. Rami intracapsulari delle arterie circonflesse anteriore e posteriore del femore, collaterali dell'arteria femorale profonda.
- b. Vasi intraossei interni al collo femorale.
- c. Arteria del legamento rotondo.

Una frattura mediale, perciò, interrompe i vasi intraossei ed inoltre può interrompere o compromettere, a causa della pressione dell'ematoma, i vasi intracapsulari.

Ciò rende ragione dell'alto rischio di necrosi asettica della testa femorale nelle fratture mediali, in particolar modo se queste sono scomposte.

Un altro risvolto negativo che caratterizza le fratture mediali è che queste avvengono in una zona in cui è presente un tessuto corticale con ridotte capacità riparative, e questo è particolarmente vero per le fratture mesocervicali.

Si configura dunque un rischio aggiuntivo di ritardo di consolidazione ed evoluzione verso la pseudoartrosi.

Ci sono due ultime tipologie di frattura del femore prossimale che non sono presenti nelle precedenti classificazioni:

- Fratture parcellari della testa femorale: sono rare e caratterizzate dalla ritenzione di un frammento libero in sede acetabolare.
- Fratture isolate dei trocanteri: possono essere a loro volta suddivise in fratture:
 - Da avulsione: caratteristiche del piccolo trocantere.
 - Da trauma diretto: caratteristiche del grande trocantere.

4.3 Trattamento

Il trattamento varia a seconda di vari fattori, *in primis* l'età:

- Paziente anziano (>70 anni): è l'evenienza più frequente e l'obiettivo terapeutico è quello di riprendere il più velocemente possibile la deambulazione, onde evitare le complicanze causate dall'immobilizzazione (sindrome da allettamento: piaghe da decubito, infezioni urinarie, polmoniti ipostatiche, malattie tromboemboliche e disidratazione).
- Paziente giovane (sotto i 60 anni): l'obiettivo è quello di restituire la forma più simile all'anatomia normale del femore prossimale, che coincide con un recupero funzionale ottimale, anche a costo di un lungo periodo di immobilizzazione.

FRATTURE MEDIALI COMPOSTE/STABILI

Sono quelle appartenenti alla classificazione di Garden Tipo 1 o Tipo 2: in questo caso non si considera l'età del paziente, ed il trattamento consiste nell'osteosintesi con viti multiple o con impianti vite cefalica-placca a scivolamento.



Figura 11. *Impianto vite cefalica-placca a scivolamento* [78].

FRATTURE MEDIALI SCOMPOSTE

Sono quelle appartenenti alla classificazione di Garden Tipo 3 o Tipo 4:

- Nel paziente giovane si esegue la riduzione della frattura e seguente osteosintesi, solitamente con viti multiple.



Figura 12. *Vite asnis III* [79].

- Nel paziente anziano l'intervento eseguito è l'impianto di una protesi cefalica (sostituzione della sola testa femorale e non della componente acetabolare).



Figura 13. *Protesi cefalica* [80].

- Nel paziente di età intermedia (60-75 anni) si esegue un intervento con impianto di una protesi totale d'anca.

FRATTURE LATERALI

Come già riportato questo tipo di fratture ha un basso rischio di necrosi asettica della testa femorale e di mancata consolidazione.

Vengono trattate con riduzione e osteosintesi.

- Stabili (basicervicali o pertrocanteriche con due frammenti): si utilizzano impianti vite-placca a scivolamento.
- Instabili (sottotrocanteriche o a più frammenti): chiodi cefalo-midollari.

CAPITOLO 5 : Materiali e metodi

Il nostro studio ha preso in considerazione 240 pazienti con frattura di epifisi prossimale del femore, trattati chirurgicamente presso il reparto di Ortopedia e Traumatologia 1° Universitaria tra il 1 gennaio 2013 ed il 31 dicembre 2014.

Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente e radiograficamente e sono stati suddivisi in diversi gruppi in base al tipo di mezzo di sintesi e/o protesi utilizzato per il trattamento chirurgico.

E' stata inoltre posta attenzione ai tipi di materiali impiegati, al decorso post operatorio, alle eventuali complicanze intraoperatorie e postoperatorie insorte e sono state infine osservate la sopravvivenza e la qualità della vita a seguito dell'intervento.

Le fratture dell'epifisi prossimale del femore sono state classificate in mediali e laterali.

Tutti i pazienti sono stati studiati con esami Rx standard e lo score clinico pre e post intervento HARRIS HIP SCORE.

Per la valutazione della predittività di morte è stato invece utilizzato il POSSUM[81].

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la tipologia di materiale e dei mezzi di sintesi o protesi utilizzati e l'eventuale influenza che questi hanno avuto sull'*outcome* dei pazienti.

I pazienti valutati sono stati 240, di cui 180 donne e 60 uomini (F : M = 3 : 1), di età compresa tra 71 e 102 anni (media 86,8 anni).

Il periodo di follow up è stato compreso tra 0 e 22 mesi (media 4,1 mesi).

CAPITOLO 6: Risultati

Alla valutazione dei pazienti con frattura di epifisi prossimale del femore, trattati chirurgicamente presso il reparto di Ortopedia e Traumatologia 1° Universitaria, fanno riferimento i risultati di seguito riportati, sulla base del tipo di frattura, del mezzo di sintesi e/o protesi utilizzato, le eventuali complicanze insorte e sono state inoltre valutate la sopravvivenza e la guarigione radiografica della frattura, oltre che la qualità della vita del paziente a seguito dell'intervento.

I 280 pazienti sono stati divisi in 2 gruppi a seconda che la frattura fosse mediale o laterale.

FRATTURE MEDIALI

Le fratture mediali sono state suddivise a loro volta in 3 gruppi sulla base del mezzo di sintesi o protesi utilizzata:

- 3 viti
- PTA
- Endoprotesi

3 VITI

Nel gruppo trattato con le 3 viti (titanio) erano presenti 19 pazienti, di cui 14 donne e 5 uomini (F : M = 3 : 1), di età compresa tra 67 e 94 anni (media 81,3 anni).

Il periodo di follow up è stato compreso tra 0 e 10 mesi (media 4,4 mesi).

Le fratture sono state classificate secondo la classificazione delle fratture di epifisi prossimale mediale di Garden:

- 12 pazienti presentavano una frattura di epifisi prossimale mediale del femore di tipo 1 secondo Garden.
- 5 pazienti presentavano una frattura di epifisi prossimale mediale del femore di tipo 2 secondo Garden.
- 2 pazienti presentavano una frattura di epifisi prossimale mediale del femore di tipo 3 secondo Garden.

Complicanze e *outcome*:

- 3 pazienti sono deceduti, di questi 2 erano donne ed 1 era un uomo (F : M = 2 : 1)
- 1 paziente è andato incontro a fallimento (PTA)
- 6 pazienti sono tornati autonomi (HARRIS HIP SCORE compreso tra 80-89)
- 6 pazienti deambulano con ausili (HARRIS HIP SCORE compreso tra 70-79)
- 1 paziente è rimasto allettato (HARRIS HIP SCORE inferiore a 70)

PTA

Nel gruppo trattato con PTA (titanio) erano presenti 9 pazienti, di cui 8 donne ed 1 uomo (F : M = 8 : 1), di età compresa tra 71 e 81 anni (media 76,5 anni).

Il periodo di follow up è stato compreso tra 2 e 15 mesi (media 6,7 mesi).

- 4 pazienti presentavano una frattura mesocervicale.
- 3 pazienti presentavano una frattura sottocapitata.
- 2 pazienti presentavano una frattura basicervicale.

Complicanze e *outcome*:

- 1 paziente è deceduto (F)
- 1 paziente è andato incontro ad infezione
- 1 paziente è andato incontro a lussazione
- 6 pazienti sono tornati autonomi (HARRIS HIP SCORE compreso tra 80-89)
- 2 pazienti deambulano con ausili (HARRIS HIP SCORE compreso tra 70-79)

ENDOPROTESI

Nel gruppo trattato con endoprotesi (69 Cr-Co+PMMA, cementate e 2 titanio, non cementate) erano presenti 71 pazienti, di cui 49 donne e 22 uomini (F : M = 2,2 : 1), di età compresa tra 73 e 100 anni (media 86,5 anni).

Il periodo di follow up è stato compreso tra 0 e 16 mesi (media 2,3 mesi).

Le fratture sono state classificate secondo la classificazione delle fratture di epifisi prossimale mediale di Garden:

- 37 pazienti presentavano una frattura di epifisi prossimale mediale del femore di tipo 3 secondo Garden.
- 34 pazienti presentavano una frattura di epifisi prossimale mediale del femore di tipo 4 secondo Garden.

Complicanze e *outcome*:

- 25 pazienti sono deceduti, di questi 16 erano donne e 9 erano uomini (F : M = 1,8 : 1)
- 14 pazienti sono tornati autonomi (HARRIS HIP SCORE compreso tra 80-89)
- 22 pazienti deambulano con ausili (HARRIS HIP SCORE compreso tra 70-79)
- 6 pazienti utilizzano la carrozzina (HARRIS HIP SCORE inferiore a 70)
- 4 pazienti sono rimasti allettati (HARRIS HIP SCORE inferiore a 70)

FRATTURE LATERALI

Le fratture laterali sono state suddivise a loro volta in 2 gruppi sulla base del mezzo di sintesi utilizzato:

- Placca
- Chiodo

PLACCA

Nel gruppo trattato con la placca (acciaio inox) erano presenti 6 pazienti, di cui 5 donne ed 1 uomo (F : M = 5 : 1), di età compresa tra 69 e 93 anni (media 84 anni).

Il periodo di follow up è stato compreso tra 1 e 18 mesi (media 5,2 mesi).

- 3 pazienti presentavano una frattura basicervicale.
- 3 pazienti presentavano una frattura pertrocanterica.

Complicanze e *outcome*:

- 2 pazienti sono deceduti (F)
- 2 pazienti deambulano con ausili (HARRIS HIP SCORE compreso tra 70-79)
- 1 paziente è rimasto allettato (HARRIS HIP SCORE inferiore a 70)

CHIODI

Nel gruppo trattato con i chiodi (titanio) erano presenti 135 pazienti, di cui 103 donne e 32 uomini (F : M = 3,2 : 1), di età compresa tra 71 e 102 anni (media 87,5 anni).

Il periodo di follow up è stato compreso tra 0 e 22 mesi (media 4,1 mesi).

Complicanze e *outcome*:

- 37 pazienti sono deceduti, di questi 26 erano donne e 11 erano uomini (F : M = 2,4 : 1)
- 3 pazienti sono andati incontro a fallimento (2 PTA e 1 chiodo differente)
- 12 pazienti sono tornati autonomi (HARRIS HIP SCORE compreso tra 80-89)
- 30 pazienti deambulano con ausili (HARRIS HIP SCORE compreso tra 70-79)
- 11 pazienti utilizzano la carrozzina (HARRIS HIP SCORE inferiore a 70)
- 6 pazienti sono rimasti allettati HARRIS HIP SCORE inferiore a 70)

CAPITOLO 7: Conclusioni

Fin dall'antichità le fratture ossee sono state oggetto di trattamento da parte di tutte le popolazioni e nel tempo le strategie si sono evolute sempre di più, fino ai risultati odierni.

Gli sviluppi della chirurgia traumatologica sono stati mirati non solo al miglioramento delle tecniche chirurgiche, ma anche allo sviluppo ed all'utilizzo di materiali che consentissero una migliore guarigione delle fratture ed un migliore *outcome* nei pazienti trattati.

In particolare la ricerca si è incentrata sull'impiego di nuovi materiali caratterizzati da proprietà quali robustezza, memoria di forma, elasticità, resistenza alla corrosione etc. che svolgessero al meglio la loro funzione meccanica causando la minor quota possibile di effetti collaterali all'organismo.

Le fratture dell'epifisi prossimale del femore rappresentano oggi un problema particolarmente importante, nel campo della traumatologia: l'incidenza è in continuo aumento poiché l'età media della popolazione si sta innalzando sempre di più e questo problema va a colpire in maniera maggiore il sesso femminile, vista la condizione di osteoporosi postmenopausale che interessa le donne.

Inoltre questa patologia è gravata da un alto tasso di mortalità e da elevati costi sociali per la riabilitazione, le terapie farmacologiche e l'attività lavorativa dei parenti, che viene indirettamente inficiata.

Alla luce dei dati emersi dal nostro studio possiamo affermare che, pur tenendo conto della mortalità e della morbidità associate a questo tipo di fratture, la ricerca svolta nel campo dei nuovi materiali per la chirurgia traumatologica ha portato alla realizzazione di dispositivi i quali hanno dimostrato un beneficio nella guarigione, nel recupero dell'autonomia

funzionale e nel tempo in cui questa è raggiunta, permettendo di fare un rilevante passo in avanti nel trattamento di questa patologia.

Bibliografia

1. Colton CL: **The History of Fracture Treatment** In: *Skeletal Trauma: Basic Science, Management, and Reconstruction*. V edn. Edited by Browner BD, Jupiter JB, Krettek C, Anderson PA. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 3-30.
2. Smith G: **The most ancient splints**. *BMJ* 1903, **28**:732.
3. Cucuel U, Rigaud U: **Des vis métalliques enfoncées dans le tissu des os pour le traitement de certaines fractures**. *Rev Medicochir Paris* 1850, **8**:113.
4. Elst VE: **Les débuts de l'ostéosynthèse en Belgique**. Private publication for Société Belge de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie. Brussels: Imp des Sciences; 1971.
5. Hansmann C: **Eine neue Methode der Fixirung der Fragmente bei complicirten Fracturen**. *Verh Dtsch Ges Chir* 1886, **15**:134.
6. Sherman WON: **Operative treatment of fractures of the shaft of the femur with maximum fixation**. *J Bone Joint Surg* 1926, **8**:494.
7. Lambrinudi C: **Intra-medullary Kirschner Wires in the Treatment of Fractures: (Section of Orthopaedics)**. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1940, **33**(3):153-157.
8. Rush LV, Rush HL: **Technique for longitudinal pin fixation of certain fractures of the ulna and of the femur**. *J Bone Joint Surg* 1939, **21**:619.
9. Danis R: **Théorie et Pratique de l'Ostéosynthèse**. Paris: Masson; 1949.
10. Schneider R: **25 Jahre AO Schweiz. Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen 1958–1983**. Biel: Gassmann AG; 1983.

11. Perren SM, Claes L: **Biologia e biomeccanica nel trattamento delle fratture**. In: *Principi AO per il trattamento delle fratture*. edn. Edited by Rüedi TP, Murphy WM. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2002: 7-32.
12. Marchetti N, Carmassi F, Chiellini F: **Lezioni di traumatologia e dell'apparato locomotore**, 3.a edn. Pisa: Vallerini; 1988.
13. Peretti G: **Lesioni traumatiche dello scheletro**. In: *Manuale di ortopedia e traumatologia*. 3.a edn. Edited by Gallinaro P, Peretti G, Rinaldi E. Milano: McGraw-Hill; 2007: 215-228.
14. Anastasi G: **Trattato di Anatomia Umana**, vol. I, IV edn. Milano: Edi-Ermes; 2006.
15. Claes LE, Wilke HJ, Augat P, Rubenacker S, Margevicius KJ: **Effect of dynamization on gap healing of diaphyseal fractures under external fixation**. *Clinical biomechanics* 1995, **10**(5):227-234.
16. Schenk RK, Muller J, Willenegger H: **[Experimental histological contribution to the development and treatment of pseudarthrosis]**. *Hefte zur Unfallheilkunde* 1968, **94**:15-24.
17. Rhinelander FW: **Tibial blood supply in relation to fracture healing**. *Clinical orthopaedics and related research* 1974(105):34-81.
18. Danckwardt-Lilliestrom G, Lorenzi GL, Olerud S: **Intramedullary nailing after reaming. An investigation on the healing process in osteotomized rabbit tibias**. *Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum* 1970, **134**:1-78.
19. Smith SR, Bronk JT, Kelly PJ: **Effect of fracture fixation on cortical bone blood flow**. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 1990, **8**(4):471-478.

20. Schenk R, Willenegger H: **[on the Histological Picture of So-Called Primary Healing of Pressure Osteosynthesis in Experimental Osteotomies in the Dog]**. *Experientia* 1963, **19**:593-595.
21. Rahn BA, Gallinaro P, Baltensperger A, Perren SM: **Primary bone healing. An experimental study in the rabbit**. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1971, **53**(4):783-786.
22. Navarro M, Michiardi A, Castano O, Planell JA: **Biomaterials in orthopaedics**. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society* 2008, **5**(27):1137-1158.
23. Rodríguez-González FÁ: **Biomaterials In Orthopaedic Surgery**. Materials Park Ohio: ASM International; 2009.
24. Perren SM, Mathys R, Pohler O: **Impianti e materiali per l'osteosintesi delle fratture**. In: *Principi AO per il trattamento delle fratture*. edn. Edited by Rüedi TP, Murphy WM. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2002: 33-42.
25. Hench LL: **Biomaterials**. *Science* 1980, **208**(4446):826-831.
26. Huiskes R, Weinans H, van Rietbergen B: **The relationship between stress shielding and bone resorption around total hip stems and the effects of flexible materials**. *Clinical orthopaedics and related research* 1992(274):124-134.
27. Branemark PI, Breine U, Johanson B, Roylance PJ: **Regeneration of bone marrow. A clinical and experimental study following removal of bone marrow by curettage**. *Acta Anatomica* 1964, **59**:1-46.
28. Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB: **Handbook on the toxicology of metals**. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier/North-Holland Biomedical; 1979.
29. Daley B, Doherty AT, Fairman B, Case CP: **Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture**. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2004, **86**(4):598-606.

30. Long M, Rack HJ: **Titanium alloys in total joint replacement--a materials science perspective.** *Biomaterials* 1998, **19**(18):1621-1639.
31. Buehler WJ, Wang FE: **A summary of recent research on the Nitinol alloys and their potential application in ocean engineering.** *Ocean Engineering* 1967, **1**:105-120.
32. Duerig TW, Pelton AR: **NiTi shape memory alloys.** In: *Materials properties handbook: titanium alloys.* edn. Edited by Boyer R, Welsch G, Collings EW. Materials Park, Ohio: ASM International; 1994: 1035-1048.
33. Suzuki A, Kanetaka H, Shimizu Y, Tomizuka R, Hosoda H, Miyazaki S, Okuno O, Igarashi K, Mitani H: **Orthodontic buccal tooth movement by nickel-free titanium-based shape memory and superelastic alloy wire.** *The Angle orthodontist* 2006, **76**(6):1041-1046.
34. Anselme K, Biggerelle M, Noel B, Dufresne E, Judas D, Iost A, Hardouin P: **Qualitative and quantitative study of human osteoblast adhesion on materials with various surface roughnesses.** *Journal of biomedical materials research* 2000, **49**(2):155-166.
35. Qiu Q, Sayer M, Kawaja M, Shen X, Davies JE: **Attachment, morphology, and protein expression of rat marrow stromal cells cultured on charged substrate surfaces.** *Journal of biomedical materials research* 1998, **42**(1):117-127.
36. Boutin P: **[Total arthroplasty of the hip by fritted aluminum prosthesis. Experimental study and 1st clinical applications].** *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur* 1972, **58**(3):229-246.
37. Hench LL, Wilson J: **Introduction to bioceramics.,** vol. 1. Singapore: World Scientific; 1993.

38. Peroglio M, Gremillard L, Chevalier J, Chazeau L, Gauthier C, Hamaideb T:
Toughening of bio-ceramics scaffolds by polymer coating. *Journal of the European Ceramic Society* 2007, **27**(7):2679-2685.
39. Sutula LC, Collier JP, Saum KA, Currier BH, Currier JH, Sanford WM, Mayor MB, Wooding RE, Sperling DK, Williams IR *et al*: **The Otto Aufranc Award. Impact of gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the hip.** *Clinical orthopaedics and related research* 1995(319):28-40.
40. Maloney WJ, Smith RL: **Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate debris.** *J Bone Joint Surg* 1995, **77A**:1448-1461.
41. Swanson AB: **Silicone rubber implants for replacement of arthritis or destroyed joints in the hand.** *The Surgical clinics of North America* 1968, **48**(5):1113-1127.
42. Abel EW, Wheeler KI, Chudek JA, Hunter G, Som FM: **Analysis of MRI images of a silicone elastomer under different axial loading conditions.** *Biomaterials* 1998, **19**(1-3):55-60.
43. Kirschenbaum D, Schneider LH, Adams DC, Cody RP: **Arthroplasty of the metacarpophalangeal joints with use of silicone-rubber implants in patients who have rheumatoid arthritis.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1993, **75**(1):3-12.
44. Bass RL, Stern PJ, Nairus JG: **High implant fracture incidence with Sutter silicone metacarpophalangeal joint arthroplasty.** *The Journal of hand surgery* 1996, **21**(5):813-818.
45. Hirakawa K, Bauer TW, Culver JE, Wilde AH: **Isolation and quantitation of debris particles around failed silicone orthopedic implants.** *The Journal of hand surgery* 1996, **21**(5):819-827.

46. Olson EJ, Kang JD, Fu FH, Georgescu HI, Mason GC, Evans CH: **The biochemical and histological effects of artificial ligament wear particles: in vitro and in vivo studies.** *The American journal of sports medicine* 1988, **16**(6):558-570.
47. Brandwood A, Noble KR, Schindhelm K: **Phagocytosis of carbon particles by macrophages in vitro.** *Biomaterials* 1992, **13**(9):646-648.
48. Greis PE, Georgescu HI, Fu FH, Evans CH: **Particle-induced synthesis of collagenase by synovial fibroblasts: an immunocytochemical study.** *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 1994, **12**(2):286-293.
49. Ramakrishna S, Mayer J, Wintermantel E, Leong KW: **Biomedical applications of polymer-composite materials: a review.** *Composites Science and Technology* 2001, **61**:1189-1224.
50. Lewandowska-Szumiel M, Komender J, Chlopek J: **Interaction between carbon composites and bone after intrabone implantation.** *Journal of biomedical materials research* 1999, **48**(3):289-296.
51. Schepers E, de Clercq M, Ducheyne P, Kempeneers R: **Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions.** *Journal of oral rehabilitation* 1991, **18**(5):439-452.
52. Cao W, Hench LL: **Bioactive Materials.** *Ceramics International* 1996, **22**(6):493-507.
53. Takahashi Y, Yamamoto M, Tabata Y: **Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in biodegradable sponges composed of gelatin and beta-tricalcium phosphate.** *Biomaterials* 2005, **26**(17):3587-3596.
54. Yan L, Leng Y, Weng LT: **Characterization of chemical inhomogeneity in plasma-sprayed hydroxyapatite coatings.** *Biomaterials* 2003, **24**(15):2585-2592.

55. Fazan F, Marquis PM: **Dissolution behavior of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings.** *Journal of materials science Materials in medicine* 2000, **11**(12):787-792.
56. Wang BC, Lee TM, Chang E, Yang CY: **The shear strength and the failure mode of plasma-sprayed hydroxyapatite coating to bone: the effect of coating thickness.** *Journal of biomedical materials research* 1993, **27**(10):1315-1327.
57. Mann KA, Edidin AA, Kinoshita RK, Manley MT: **Mixed mode fracture characterization of hydroxylapatite-titanium alloy interface.** *Journal of applied biomaterials : an official journal of the Society for Biomaterials* 1994, **5**(4):285-291.
58. Kokubo T, Miyaji F, Kim HC: **Spontaneous Formation of Bonelike Apatite Layer on Chemically Treated Titanium Metals.** *Journal of the American Ceramic Society* 1996, **79**(4):1127-1129.
59. Ohtsuki C, Iida H, Hayakawa S, Osaka A: **Bioactivity of titanium treated with hydrogen peroxide solutions containing metal chlorides.** *Journal of biomedical materials research* 1997, **35**(1):39-47.
60. Wen HB, De Wijn JR, Liu Q, De Groot K, Cui FZ: **A simple method to prepare calcium phosphate coatings on Ti6Al4V.** *Journal of materials science Materials in medicine* 1997, **8**(12):765-770.
61. Ciccone WJ, 2nd, Motz C, Bentley C, Tasto JP: **Bioabsorbable implants in orthopaedics: new developments and clinical applications.** *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2001, **9**(5):280-288.
62. Waris T, Pohjonen T, Törmälä P: **Self-reinforced absorbable polylactide (Sr-PLLA) plates in craniofacial surgery-a preliminary report on 14 patients.** *European Journal of Plastic Surgery* 1994, **17**(5):236-238.
63. Li S, McCarthy S: **Further investigations on the hydrolytic degradation of poly (DL-lactide).** *Biomaterials* 1999, **20**(1):35-44.

64. Gopferich A: **Mechanisms of polymer degradation and erosion.** *Biomaterials* 1996, **17**(2):103-114.
65. Li SM, Vert M: **Morphological Changes Resulting from the Hydrolytic Degradation of Stereocopolymers Derived from L- and DL-Lactides.** *Macromolecules* 1994, **27**(11):3107-3110.
66. Hench LL, Polak JM: **Third-generation biomedical materials.** *Science* 2002, **295**(5557):1014-1017.
67. Agrawal CM, Ray RB: **Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering.** *Journal of biomedical materials research* 2001, **55**(2):141-150.
68. Spaans CJ, Belgraver VW, Rienstra O, de Groot JH, Veth RP, Pennings AJ: **Solvent-free fabrication of micro-porous polyurethane amide and polyurethane-urea scaffolds for repair and replacement of the knee-joint meniscus.** *Biomaterials* 2000, **21**(23):2453-2460.
69. Nathan C, Sporn M: **Cytokines in context.** *The Journal of cell biology* 1991, **113**(5):981-986.
70. Ripamonti U, Tasker JR: **Advances in biotechnology for tissue engineering of bone.** *Current pharmaceutical biotechnology* 2000, **1**(1):47-55.
71. Li JP, Habibovic P, van den Doel M, Wilson CE, de Wijn JR, van Blitterswijk CA, de Groot K: **Bone ingrowth in porous titanium implants produced by 3D fiber deposition.** *Biomaterials* 2007, **28**(18):2810-2820.
72. Muller U, Imwinkelried T, Horst M, Sievers M, Graf-Hausner U: **Do human osteoblasts grow into open-porous titanium?** *European cells & materials* 2006, **11**:8-15.

73. Tognarini I, Sorace S, Zonefrati R, Galli G, Gozzini A, Carbonell Sala S, Thyron GD, Carossino AM, Tanini A, Mavilia C *et al*: **In vitro differentiation of human mesenchymal stem cells on Ti6Al4V surfaces.** *Biomaterials* 2008, **29**(7):809-824.
74. Innocenti M, Civinini R, Carulli C, Matassi F: **Proximal femoral fractures: epidemiology.** *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 2009, **6**(2):117-119.
75. Zatti G, Grassi FA: **Fratture dell'arto inferiore.** In: *Manuale di ortopedia e traumatologia.* edn. Edited by Grassi F, Pazzaglia U, Pilato G, Zatti G. Milano: Elsevier Masson S.r.l.; 2007: 293-311.
76. Evaniew N, Bhandari M: **Cochrane in CORR (R): Intramedullary nails for extracapsular hip fractures in adults (review).** *Clinical orthopaedics and related research* 2015, **473**(3):767-774.
77. Piscitelli P, Iolascon G, Argentiero A, Chitano G, Neglia C, Marcucci G, Pulimeno M, Benvenuto M, Mundi S, Marzo V *et al*: **Incidence and costs of hip fractures vs strokes and acute myocardial infarction in Italy: comparative analysis based on national hospitalization records.** *Clinical interventions in aging* 2012, **7**:575-583.
78. Labronici PJ, da Silva RF, Viana AM, Blunck SS, Franco JS, Neto SR, Pires RE, Canto R: **Is there a difference in the positioning of sliding screws between stable and unstable extracapsular fractures?** *Revista brasileira de ortopedia* 2015, **50**(1):30-37.
79. Chen A, Willis-Owen C, Akhtar K, Kamineni S: **Failure of asnis iii 5.0 mm cannulated screw: a case report.** *Cases journal* 2010, **3**:9.

80. Ellenrieder M, Haenle M, Lenz R, Bader R, Mittelmeier W: **Titanium-copper-nitride coated spacers for two-stage revision of infected total hip endoprostheses.** *GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär* 2011, **6**(1):Doc16.
81. Bonicoli E, Parchi P, Piolanti N, Andreani L, Niccolai F, Lisanti M: **Comparison of the POSSUM score and P-POSSUM score in patients with femoral neck fracture.** *Musculoskeletal surgery* 2014, **98**(3):201-204.